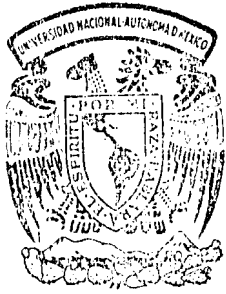


46
2001



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

EXAMEN DE GRADUACION
FACULTAD DE QUIMICA

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA FICOMICOSIS

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A
MARIA EUGENIA GOMEZ HERRERA

México, D. F.
1 9 8 5



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

C O N T E N I D O

INTRODUCCION

GENERALIDADES

1.- MICOSIS POR OPORTUNISTAS

2.- FIGOMICOSIS

- 2.1 Definición
- 2.2 Sinónimos
- 2.3 Epidemiología
- 2.4 Tipos clínicos
- 2.5 Etiología
- 2.6 Diagnóstico
- 2.7 Tratamiento
- 2.8 Profilaxis

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

C O N T E N I D O

INTRODUCCION

GENERALIDADES

1.- MICOSIS POR OPORTUNISTAS

2.- FICOMICOSIS

- 2.1 Definición
- 2.2 Sinónimos
- 2.3 Epidemiología
- 2.4 Tipos clínicos
- 2.5 Etiología
- 2.6 Diagnóstico
- 2.7 Tratamiento
- 2.8 Profilaxis

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El uso de corticoesteroides, antibióticos de amplio y corto espectro y de agentes quimioterapéuticos - en general, ha ayudado al control de muchos padecimientos. Sin embargo, el abuso que se hace de dichos medicamentos ha traído como resultado, estados inmunosupresivos en los pacientes, contribuyendo esto a un marcado incremento de enfermedades por oportunistas y especialmente de infecciones fúngicas fulminantes.

Por otro lado, la mala nutrición y la falta de educación médica en la gente, para el debido control de enfermedades como la diabetes mellitus, son aspectos a considerar en el aumento de estos padecimientos.

Las llamadas micosis por oportunistas tales como candidosis, aspergilosis, ficomicosis, etc., han encontrado en estas situaciones, medios propicios para su establecimiento.

Particularmente, las ficomicosis, han sido padecimientos que en todo el mundo han ido en ascenso, y las cuales, una vez que se presentan, tienen una rápida evolución. Estas enfermedades son causadas por un grupo de hongos oportunistas, ubicuos, y se han observado en pacientes de todas las edades y de ambos sexos, especialmente en aquellos que presentan inmunodeficiencias, ces

to, tifosis, leucemias y linfomas.

El diagnóstico precoz de las ficonicosis provee - una arma importantísima para el éxito del tratamiento, - sin embargo, existen serios problemas para el estableci - miento de este, ya que en todas las formas de esta en - fermedad, las manifestaciones clínicas son confusas e - inespecíficas y al principio muy vagas. Actualmente di - cho diagnóstico se realiza por medio del estudio de -- biopsias o en su defecto, necropsias.

En cuanto a tratamiento se refiere, se cuenta con algunos medicamentos y procesos quirúrgicos que han dado resultados poco satisfactorios.

La realización de este trabajo, tiene como fin, - presentar una recopilación de datos acerca de las ficon - icosis, para tener una visión más amplia de lo que son estas enfermedades, su diagnóstico y tratamiento, y a - la vez puede servir como una pequeña guía, para las per - sonas interesadas en su investigación.

OBJETIVOS

- 1.- Describir la importancia de las ficomicosis, como enfermedades por oportunistas.
- 2.- Describir los principales factores que favorecen a las ficomicosis.
- 3.- Describir las características de los diferentes agentes etiológicos y formas clínicas, para lograr un mejor y más rápido diagnóstico.
- 4.- Presentar algunas medidas terapéuticas utilizadas y los beneficios que con ellas se han logrado, para un correcto uso posterior.

GENERALIDADES

Primeramente trataremos los factores que intervienen en el establecimiento de las micosis por oportunistas en general, para luego describir más específicamente las condiciones que favorecen a las ficomicosis, -- sus formas clínicas, agentes etiológicos, diagnóstico y tratamiento.

1.- MICOSIS POR OPORTUNISTAS

Las micosis por oportunistas son aquellas producidas por hongos saprófitos y que como tales, viven y se desarrollan en el medio ambiente.

Estas micosis necesitan, para su establecimiento, de factores presentes en el huésped y factores propios de los hongos.

Factores presentes en el huésped que ayudan a la proliferación y establecimiento de estas micosis:

- Aquellos que impiden al huésped un alto desarrollo y rendimiento de sus sistema inmunológico, disminuyendo -- así sus defensas, debido a cualquier enfermedad, inmadurez inmunológica etc.
- Inmunodeficiencias que se adquirieron, principalmente

del sistema inmune celular, por uso prolongado de fármacos y sustancias citotóxicas.

- Condiciones en que se encuentre la piel ya que la integridad de esta, constituye una barrera de defensa inespecífica muy importante, que cuando es alterada -- permite la entrada de microorganismos.

- Otros como: humedad a la que esté expuesta la persona, inserción de prótesis como válvulas cardíacas, etc.

Factores propios del hongo:

- Poder soportar temperaturas de 37°C, que es la que corresponde al cuerpo humano.

- Ser capaz de realizar cambios bioquímicos, tanto en su estructura como en su metabolismo para adaptarse -- al nuevo medio.

- que haya una posibilidad de contacto del hongo con el huésped.

CONDICIONES QUE FAVORECEN A LAS FICOMICOSIS

Se conocen varios factores de predisposición para las infecciones por hongos oportunistas, desconociéndose desafortunadamente en el presente el mecanismo específico por el cual decrecen las defensas del huésped, pudiendo extenderse la invasividad del hongo. (18,20,73)

Los factores de predisposición que contribuyen al desarrollo de una enfermedad fúngica por oportunistas en general y una ficomicosis en particular, son los siguientes:

1).- Diabetes mellitus con cetoacidosis:

La diabetes mellitus no controlada, con cetoacidosis, es la más frecuente condición que favorece las ficomicosis, y en especial para la forma rinocerebral.

Diversos estudios se han realizado para observar la causa de esta enfermedad, que específicamente ayuda al establecimiento de las micosis. Así se ha visto que especies de Rhizopus, tienen un sistema cetona-reductasa que presenta una máxima actividad en un medio ácido-

y rico en glucosa, el que lo podemos encontrar en un paciente diabético con cetoacidosis. (1,73)

Por otro lado, se ha demostrado que suero de pacientes normales inhiben el crecimiento y desarrollo de estos hongos, por lo que se propone un factor fungistático presente en dicho suero, cuya naturaleza bioquímica es desconocida aún, habiendo especulaciones acerca de esta. (4, 36)

Se ha visto que en pacientes con cetoacidosis, este factor fungistático presenta una menor actividad, y que al poder corregir este estado acidótico, los niveles activos del factor aumentan. (73)

Otros estudios han demostrado también que hay un decremento en las funciones de los leucocitos polimorfonucleares, especialmente en la función quimiotáctica y en su acción bactericida, en pacientes diabéticos, debido tal vez a disturbios en la producción de energía, ya que niveles deficientes de esta, conducen a un decremento en la producción de H_2O_2 , sustrato importante para el sistema mieloperoxidasa de los polimorfonucleares, que ayuda a su función antimicrobiana. (73)

También se ha podido demostrar que Rhizopus oryzae puede permanecer inactivo dentro de un granuloma, en conejos no diabéticos, y que la inducción de diabetes-

acidótica, ayuda al hongo a escapar y a progresar dentro de una infección fulminante. La corrección de este estado, detiene la extensividad de la infección. (3)

2).- Neutropenia.

Pacientes que presentan padecimientos como linfomas leucemias y en general alteraciones del sistema reticuloendotelial, se les ha encontrado infecciones por hongos especialmente a los Mucorales causantes de la ficomicosis. (34,88,96)

En la mayoría de dichos pacientes se ha obtenido una cuenta de neutrófilos menor de $500/\text{mm}^3$. Sin embargo, se cree que hay otros factores que se asocian a la neutropenia, para hacer al huésped susceptible a la ficomicosis.

3).- Terapia con corticoesteroides .

Evidencias experimentales con animales, mostraron que los corticoesteroides promueven el establecimiento y la expansión de las micosis, siendo su mejor mecanismo para esto, la acción supresora de la respuesta inflamatoria y/o su efecto diabetogénico, además de ayudar a las esporas de Rhizopus a establecerse y germinar. (68, 96)

Contrario a esto, algunos autores presuponen que los corticoesteroides no son suficientes para poder -- extender la infección, pero sí para aumentar susceptibilidad en el huésped, debido a los cambios metabólicos que estos compuestos ocasionan en los polimorfos -- nucleares. (11)

Sin embargo, sean o no capaces los corticoesteroides de extender la infección, lo importante es que actúan como un factor de predisposición con el solo hecho de permitir el establecimiento de hongos oportunistas.

De los corticoesteroides, y en especial de los glucocorticoides, se sabe que tienen una acción sobre los siguientes procesos:

- Intervienen en el metabolismo de los carbohidratos, -- pudiendo decirse que dicha acción es opuesta a la de la insulina, ya que impide la utilización de los hidratos de carbono por los tejidos.
- Favorece la gluconeogénesis cuando intervienen en el catabolismo de las proteínas.
- Tiene acción sobre el tejido linfoide , disminuyendo la producción y aumentando la desintegración de los linfocitos, provocando así serias linfopenias.
- Disminuye el número de eosinófilos en sangre.
- Son capaces de inhibir la producción de anticuerpos, lo que provoca una baja en la resistencia a las infecciones.

- Producen inmunosupresiones también a nivel de sistema inmune celular.

4).- Terapias prolongadas a base de antibióticos.

Ciertamente se ha propuesto que una terapia durante largo tiempo a base de antibióticos, funge como un factor de predisposición para el establecimiento de infecciones por hongos oportunistas.

La flora normal bacteriana ayuda a la protección contra la colonización fúngica, probablemente a través de la competencia directa por los nutrientes. Disturbios ecológicos pueden ocurrir por el uso prolongado de estos compuestos, que suprimen el crecimiento de bacterias y/o promueven el crecimiento de hongos. (18,73)

Hay evidencias de que ciertos metabolitos inhiben específicamente la función inmune. Se ha demostrado que las sulfonamidas pueden inhibir la actividad mieloperoxidasa de los polimorfonucleares, y que después de la administración de tetraciclina o doxiciclina, hay un decremento en la actividad fagocítica de polimorfonucleares en contra de levaduras. (73)

5).- Agentes citotóxicos.

Las drogas citotóxicas son conocidas como depresores del sistema inmune celular y humoral, inducen -

neutropenias y pueden ser causa de entrada a microorganismos por el daño que efectúan a las barreras epiteliales. (73)

Pasa a que estos agentes afectan profundamente los mecanismos de defensa del huésped contra invasiones fúngicas, y a que en la literatura se reportan -- varios casos de personas adictas que han presentado -- ficomicosis, especialmente de tipo cerebral, no se conoce a ciencia cierta cual es el papel de estas drogas en el establecimiento y diseminación de estas infecciones. (73)

6).- Quemaduras.

En pacientes con grandes lesiones por quemaduras se presentan desarreglos metabólicos, que son secundarios al desbalance electrolítico que sufren, esto junto con la región destruida del tejido quemado, pueden predisponer a una infección por hongos oportunistas. (73)

En estudios realizados, se ha podido observar -- que personas quemadas presentan una baja en la sensibilidad a la prueba de la tuberculina, lo que indica que hay una alteración en la inmunidad celular. (12)

También se han encontrado anomalías en los leucocitos polimorfonucleares de quemados, mostrando una baja en el contenido de tres enzimas granulares:--

beta glucuronidasa, fosfatasa ácida y lisosimasas, también se ha observado en los neutrófilos, un decremento en su habilidad para destruir bacterias, presentando un retraso en su llegada al lugar de la lesión-térmica. (73)

7).- Infecciones nosocomiales.

Las infecciones por estos hongos oportunistas - se han observado en pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente, sin que se presente ningún factor de predisposición de los citados, debido al uso de cintas elásticas adhesivas contaminadas con estos microorganismos, y al uso de catéteres en condiciones semejantes. (74, 92)

8).- Otros.-

-Anemia: no se ha establecido si es justamente un factor de predisposición, o es otro efecto de los desequilibrios metabólicos y/o hematológicos.

-Prematurez: Varios casos de ficomicosis en niños prematuros se han reportado, probablemente debido a la inmadurez del sistema inmunológico, mostrando defectos en la acción antimicrobiana de los leucocitos.

-Uremia; En pacientes con falla renal crónica - se han encontrado problemas de fisemiosis, hayándose en estos, una linfocitopenia y otros factores tales como hiperglicemia, mal nutrición y acidosis.

- Daño a barreras epiteliales: El epitelio provee una defensa al organismo en contra de invasión -- tanto bacteriana como fúngica, cuando esta barrera está dañada por diversas causas como: ulceraciones, uso de catéteres, inyecciones intravenosas, etc. se abren puertas para la entrada de estos microorganismos.

2.- F I C O M I C O S I S

2.1.-DEFINICION.

Las ficomicosis son unas enfermedades causadas por hongos oportunistas pertenecientes a la clase de los Phycozycetes, especialmente del orden de los Mucorales y más específicamente de la familia Mucoraceae, y que por lo general invariablemente ocurren en huéspedes comprometidos con resistencia suprimida, inmunodeficiencias y/o diabetes acidótica mal controlada. (38,70,71,84)

Estas son caracterizadas histológicamente por inflamación y trombosis vascular, debido a la invasión de las paredes y la luz de los vasos sanguíneos por hifas anchas y no septadas, que por el patrón morfológico de distinción, o bien por una infección fungosa crónica del tejido subcutáneo, presentándose en algunos casos un rápido desarrollo y por lo general un desenlace fatal. (14,23,24,28)

2.2.- SINONIMOS

Existe una gran variedad de sinónimos aplicados a la ficomicosis, basados en el tipo de infección o en el agente etiológico. Los más usuales son:

1).- Rhinophycomicosis: Ya que en la mayoría de los casos la infección comienza a nivel de los senos para nasales.

2).- Entomophthoromicosis: Dentro de los Phycomycetes existe el orden Entomophthorae al que pertenecen algunos agentes etiológicos de este padecimiento.

3).- Hifomicosis : Debido a que en el tejido infectado únicamente se encuentran hifas y ninguna otra estructura fúngica.

4).- Mucormicosis: Debido a que los agentes etiológicos más frecuentes de esta infección pertenecen a la familia Mucoraceae.

5).- Zigomicosis: Debido a la forma de reproducción sexual que presenta este grupo de hongos (zigosporas).

Recientemente Ajello(110) propone cambiar el término ficomicosis por el de zigomicosis, porque considera que todos los agentes etiológicos caen dentro-

de la división Zigomicota, sin embargo existen algunos hongos que se incluyen dentro del grupo de los Oomycetes, por lo que el término ficomicosis es adecuado para nombrar este tipo de padecimientos. (35)

6).- Otros sinónimos menos frecuentes:

- Basidiobolomicosis
- Saprolegniosis
- Rincentomophtoromicosis
- Ficomicosis entomphthorae
- Ficomicosis subcutánea
- Micosis "destruens"

2.3.- EPIDEMIOLOGIA

Las ficomicosis ocurren en todo el mundo ya que los agentes etiológicos son ubicuos, pudiéndose encontrar en el aire, suelo, estiércol, frutas y vegetales en descomposición, formando parte frecuente del mohodel pan y en sustratos con alto contenido de azúcares siendo todas estas las fuentes de infección para el hombre y animales. También se han hallado en tracto intestinal de ranas, sapos y lagarrijas, en forma saprófita.

La vía de entrada es la respiratoria principalmente y menos frecuente son la oral y dérmica.

En cuanto a sexo, raza y ocupación se trata, no hay distinción alguna, pudiéndose encontrar tanto en hombres como en mujeres de cualquier raza y ocupación, observándose por lo general, en personas con inmunodeficiencias y/o diabetes mellitus acidótica no controlada, linfomas, leucemias, etc., sin descartar pacientes sin ningún factor de predisposición.

Con respecto a la edad más frecuente, se encuentran en personas adultas, pero hay reportes de niños pequeños y recién nacidos que han padecido esta enfermedad.

El periodo de incubación no es bien conocido,--

pudiendo depender del agente etiológico y las condiciones del huésped.

2.4.- TIPOS CLINICOS

Las manifestaciones clínicas presentes en las -
ficomicosis van a depender del tipo de órgano afecta-
do. En base a esto se ha hecho una división de las di-
ferentes formas clínicas que se han reportado.

1.-FICOMICOSIS RINOCEREBRAL

En esta se agrupan las lesiones en senos para--
nasales paladar y nariz, que en la mayoría de los ca-
sos produce afección cerebral.

Esta forma puede subdividirse en dos:⁽⁴²⁾

- 1.-Rino-orbito-cerebral: la cual es invasiva y puede-
involucrar las arterias carótida interna y oftálmica.
- 2.-Rinomaxilar: que afecta las arterias palatina y eg-
fenopalatina, resultando trombosis y necrosis del pa-
ladar.

La mayoría de los pacientes reportados con ---
esta forma del padecimiento, han sido diabéticos mal-
o nulamente controlados, pero también se ha visto en-
personas con inmunodeficiencias, leucemias, linfomas o
aquellas que han llevado terapia con corticoesteroi -
des por largo tiempo.⁽⁶⁴⁾

Las lesiones se inician en el paladar, faringe-

o mucosa nasal y se propaga intravascularmente hacia senos paranasales, región retroorbitaria, meninges y cerebro. (1)

Los síntomas más frecuentes son: descargas nasales sanguinolentas de color rojo obscuro, dolor facial, drenaje de pus necrótico de los ojos, inflamación periorbital y perinasal blanda, que progresa a induración y decoloración con oclusión vascular. Se presenta también dilatación y fijación de la pupila. Se ha visto una letargia progresiva, disminución de los reflejos corneales y debilidad facial. Puede haber dolor de cabeza y de senos paranasales, convulsiones y fiebre moderada y en algunos casos destrucción de hueso. (1,2,42)

Adicionalmente baja la función de los 2°, 3°, 4°, y 6° pares craneales, ocurriendo proptosis, dilatación pupilas y baja de la visión hasta la ceguera. Los pares 5° y 7° pueden posteriormente ser afectados. (2)

El ojo frecuentemente es avascular, secundario a la oclusión de la arteria oftálmica.

Microscópicamente se han encontrado hifas cenocíticas y anchas invadiendo las paredes y la luz de los vasos sanguíneos provocando procesos trombocitarios. Las meninges y la base del cerebro contiene células inflamatorias, hifas fúngicas y fragmentos ne -

cróticos. (16)

Radiológicamente los senos paranasales se observan nebulosos y sin niveles de fluidos. (43)

2.-FICOMICOSIS PULMONAR

La infección pulmonar se ha encontrado en pacientes inmunosuprimidos, con diabetes mellitus y en especial aquellos que presentan leucemias y linfomas, pudiendo ser raramente vista en personas sin factor de predisposición alguno. (9,28,109)

Ocasionalmente se encuentra como una infección secundaria a otro tipo de ficomicosis, siendo por lo general una enfermedad de tipo primario que está asociada a la inhalación de esporas del microorganismo, el cual crece en los espacios aéreos, invadiendo paredes bronquiales y tejido peribronquial. (64,67)

Los datos clínicos más comunes son: fiebre, tos, hemoptisis, disnea, dolor del tórax y esputo putrefacto. (28)

Radiológicamente se han observado lesiones que no tienen predilección por algún sitio específico del pulmón, típicamente con un margen irregular pudiendo ser simples o múltiples y muchas veces antecedidas de infecciones bacterianas. (28,64,67)

También se ha observado la formación de infiltrados homogéneos, consolidaciones y cavidades en rangos de 1-6 cm. (67)

Muchos autores mencionan que nohay criterios radiográficos específicos para diagnosticar ficomycosis pulmonar. (9)

Exámenes patológicos han demostrado material --gris ocluyendo al bronqui, absesos múltiples, microabsesos y algunas veces úlceras en los mismos. (23,30)

Los cambios microscópicos también incluyen necrosis de las paredes bronquiales, hifas que invaden a estos y a las arterias, con lo que se presenta la trombosis e infartación pulmonar. (30)

3.- FICOMICOSIS CUTÁNEA Y SUBCUTÁNEA.

Existen diversas condiciones de establecimiento de una mucormycosis cutánea y subcutánea:

1.- La mucormycosis puede ser secundaria a una rino--cerebral, en donde las lesiones cutáneas son infartaciones de la piel, debido a la trombosis arterial por la invasión de los hongos.

2.- Lesiones presentes de nuevo en pacientes diabéticos.

3.- Pacientes con quemaduras o ulceraciones en piel..

4.- Lesiones cutáneas asociadas con bandas o cintas e lásticas adhesivas. (7)

Las lesiones cutáneas están caracterizadas por ulceraciones necróticas y con invasión a vasos.

Se han encontrado en pacientes con ulceraciones y en incisiones quirúrgicas o alrededor de ellas, donde se han puesto cintas adhesivas, las cuales se han cultivado pudiéndose identificar Phycomycetes.⁽⁶⁴⁾

Las ficomicosis subcutáneas están caracterizadas por una induración, la que típicamente es de aspecto cristalino y puede resaltar cuando es presionada la piel en el borde de la lesión. Estas induraciones pueden ser movidas libremente sobre el músculo pero están unidas a la piel, la cual presenta hiperpigmentación o decoloración, pero nunca ulceración, pudiendo crecer con el tiempo. (35)

Las lesiones se localizan en el tejido subcutáneo del tórax, abdomen, tercio superior del brazo o región pectoral. El paciente por lo general no presenta fiebre ni dolor.⁽³⁵⁾

4.- FICOMICOSIS DISEMINADA.

En las ficomicosis diseminadas se presentan múlt

tiples lesiones en pulmón, bazo, estómago, hígado, riñón, corazón, duodeno y páncreas, etc.

Generalmente los pacientes que sufren esta forma de ficomicosis tienen infecciones virales y bacterianas.

Algunos autores establecen que de una forma rinocerebral, puede haber una diseminación a los demás órganos por vía hematógica. (64)

Los datos clínicos van a depender del tipo de órgano afectado, presentándose en la mayoría ulceraciones, microabcesos, necrosis y en todos ellos trombosis e infartaciones de vasos y arterias.

5.- FICOMICOSIS MISCELANEA

Se han reportado ficomicosis cardíacas en personas a quienes se les ha puesto una prótesis de válvula aórtica o mitral, en el primer caso se desarrolló un falso aneurisma, desconociéndose la vía de contagio. (9,57)

Las ficomicosis también han sido observadas en médula ósea provocando necrosis de la misma, los autores piensan que se trató de una infección secundaria a la invasión de vasos, ya que se encontró un quiste en riñón de donde se pudieron obtener estructuras---

de hongos. (21) Igualmente se ha presentado un caso de mediastinitis por Mucor sp. (25), un paciente con infección en fémur, y una personas que desarrolló ficomicosis después de haber recibido un injerto venoso autólogo. (32,29)

2.5.- ETIOLOGIA

El reino Fungae está dividido en dos grandes grupos los Mixomycetes y los Eumycetes, encontrándose dentro de este último la clase de los Phycomycetes, que son los agentes etiológicos de las fomicosis.

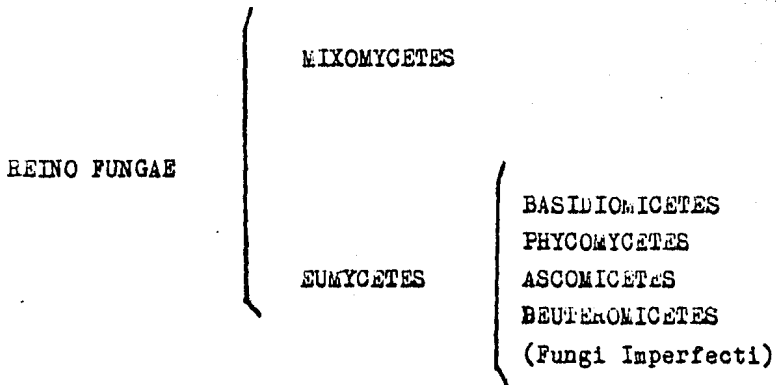


Tabla 1: División del Reino Fungae

Dentro de los Phycomycetes encontramos dos divisiones : Zigomycetes y Oomycetes . En la primera existen tres órdenes: Mucorales, Entomophtorales y Zoopagales.

Las familias que presentan mayor interés para la mucormycosis, están dentro de los dos primeros órdenes.

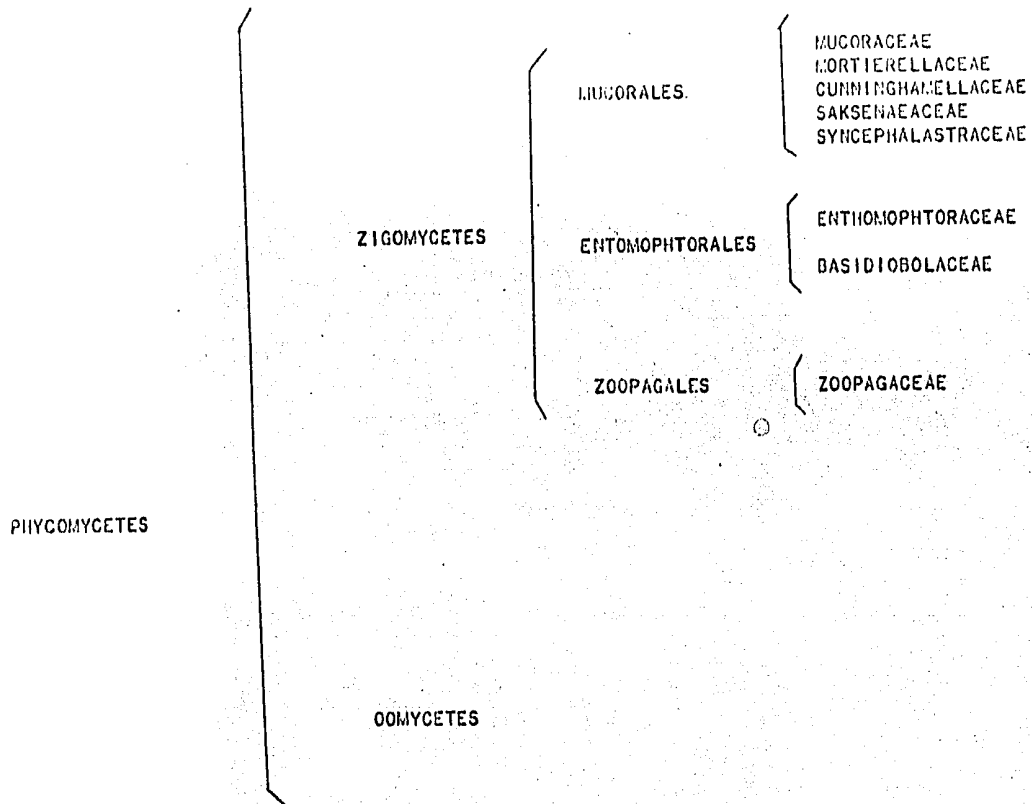


TABLA 2 DIVISI3N DE LOS PHYCOMYCETES

ZIGOMYCETES

I.- MUCORALES

Se ha encontrado que los agentes etiológicos de --- la ficomicosis pertenecen, más frecuentemente, a las fa-- milias Syncephalastraceae, Cunninghamellaceae y princi -- palmente a la Mucoraceae, la cual presenta tres géneros-- de mayor importancia: Mucor, Absidia y Rhizopus.

FAMILIA	ESPECIE
MUCORACEAE	<u>Rhizopus oryzae</u> <u>R.rhizopodiformis</u> <u>R.microsporus</u> <u>R. cohnii</u> <u>R. equinus</u> <u>Absidia corymbifera</u> <u>Mucor circinelloides</u> <u>M. pusillus</u> <u>M.miehei</u> <u>M. ramosissimus</u>
MORTIERELLACEAE	<u>Mortierella wolfii</u>
CUNNINGHAMELLACEAE	<u>Cunninghamella elegans</u> <u>C. bertolletiae</u>
SAKSENACEAE	<u>Saksenea vasiformis</u>
SYNCEPHALASTRACEAE	<u>Syncephalastrum vasiformis</u> <u>S. verruculosum</u>

Tabla 3: Miembros de los Mucorales

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS Y FISIOLÓGICAS
DE LOS MUCORALES

- 1).- Características macroscópicas: producen colonias cafés a grisáceas, algodonosas de rápido crecimiento - y que tienden a llenar toda la superficie del medio de cultivo.
- 2).- Características microscópicas: Presentan hifas cenocíticas anchas, con esporangióforos o conidióforos.
- 3).- Forma de reproducción: Se reproducen sexualmente por zigosporas, resultado de la copulación de dos gametangios que se producen como dilataciones terminales en los extremos de las hifas. (3.64)

La reproducción asexual se lleva a cabo por medio de esporangiosporas o conidiosporas.

Se ha visto que existen factores que favorecen o inhiben los dos tipos de estructuras anteriores. A altas temperaturas (30°C - 31°C) y a una humedad relativamente alta, se favorece la reproducción esporangial y se inhiben a las conidias.

Por otro lado las conidias no se reproducen en la oscuridad o en luz constante, sin embargo se pueden encontrar una gran cantidad de estas, cuando un período de luz intensa precede a uno de oscuridad. (3)

CARACTERÍSTICAS DE LA FAMILIA MUCORACEAE.

Las características distintivas entre los géneros de esta familia se basa principalmente en la morfología y fisiología de cada uno de ellos, tomando en cuenta principalmente los siguientes aspectos:

- a) Presencia y localización de rizoides .
- b) Largo y ramificación de esporangios.
- c) Diámetro del esporangio y forma de la columnella .
- d) Persistencia de la pared celular de los esporangios .
- e) Presencia y forma de la apófisis.
- f) Diámetro de la esporangiospora, forma y superficie .
- g) Máxima temperatura de crecimiento.
- h) Asimilación de la fuente de carbono. (64)

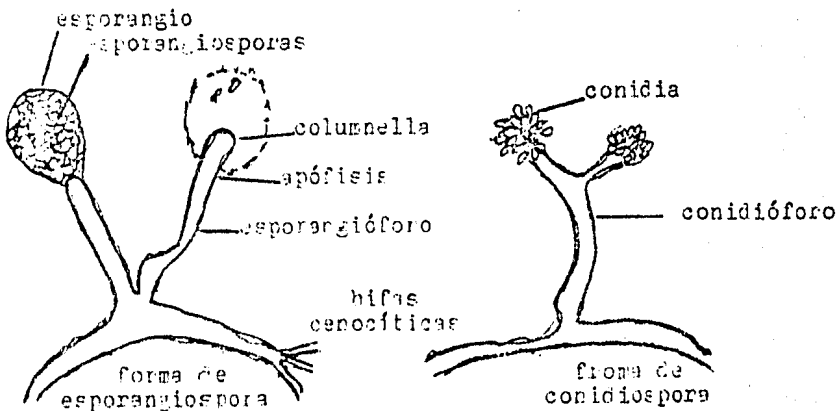


Figura 1: Diagrama que representa la morfología de las Mucorales.

RHIZOPUS : El género Rhizopus está caracterizado --- por un tipo de colonias de crecimiento rápido y abundante, logrando llenar la placa de agar en poco tiempo. Su micelio aéreo es algodonoso, primeramente de color blanco y después de café amarillento a café oscuro o grisáceo.

Presentan micelio no septado, tienen un esporangióforo no ramificado de color café amarillento que se localiza directamente arriba del rizoides; si existe más de un esporangióforo, estos están conectados por medio de estolones.

Se puede también observar una columela de forma ovoide que se extiende dentro del esporangio, la cual es negra y esférica, la presencia de la apófisis es -- relativa. (3,64,77)

En tejido, las hifas de Rhizopus son indistinguibles de las de Absidia y Mucor.

Rhizopus oryzae .- Se sabe que la patogenicidad de esta especie es baja, sin embargo frecuentemente es encontrada como agente etiológico de fisoncosis.

Sus esporas miden aproximadamente 6-8 X 7-9 micras y su temperatura de crecimiento es de 30°C a ---

2001 . (64)

Rhizopus arrhizus .- Su esporangióforo es de 100 a --
200 micras de largo. El esporangio es esférico y sus --
esporas pueden ser ovales o planas y angulares, presen-
tan una superficie rugosa y de un tamaño aproximado de
4.5 - 9 X 4.5-5.5 micras.

Crece a una temperatura de 36°C-37°C . Forma zi-
gosporas con cepas compatibles. (3,44,64,77)

Rhizopus rhizoidiformis.- Presenta esporangióforos -
simples o agrupados arriba del rizoides , de 120-125 --
micras de largo, no ramificado. Contiene un esporangio
esférico al igual que sus esporas, las cuales son peque-
ñas de 5 a 6 micras de diámetro. (64)

R. cohnii , R. equinus, R. ricinusporum .- Sólo se han
encontrado infecciones en animales. (64)

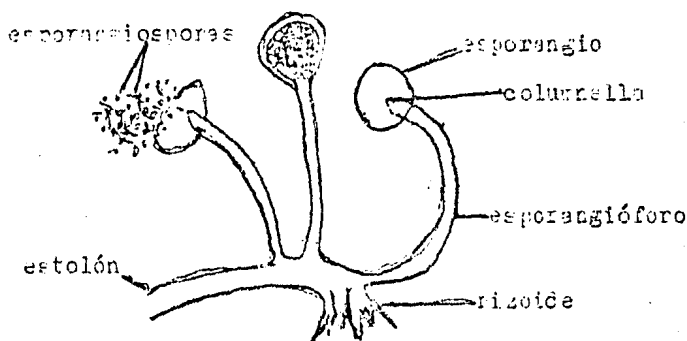


Figura 2: Esquema de la apariencia microscópica
de Rhizopus sp.

ABSIDIA .- Sus colonias son de rápido crecimiento y de color grisáceo. Presenta un micelio cenocítico con muchos esporangióforos ramificados, los cuales se desarrollan a una cierta distancia del rizoides.

El esporangio está unido al esporangióforo por medio de la columnella, la que presenta forma de pera.

Las esporangiosporas son ovales o globosas. Siempre presenta apófisis.

Absidia corymbifera .- Presenta un esporangio de 10 a 70 micras, sus esporas son esféricas de 2-3 X 3-4 micras de diámetro. Al microscopio con aumento de 10X, los rizoides se pueden ver unidos a las paredes del tubo de cultivo.

En tejido, sus hifas cenocíticas miden de 6 a 50 micras de diámetro. (35)

MUCOR.- Sus colonias son de crecimiento rápido, con un micelio aéreo algodonoso, primeramente blanco y después gris o café amarillento. Tiene esporangióforos ramificados o simples, no presenta rizoides y la apófisis es raramente vista.

La columnella no es distintiva de este género. El esporangio es esférico o alargado, conteniendo esp

ras elípticas o esféricas, las cuales presentan paredes planas.

Una característica fisiológica de este grupo de hongos es su dimorfismo.

Se ha visto que algunas especies de Mucor como M. rouxii y M. ramosus pueden realizar morfogénesis, gracias a una hormona probablemente extracelular y a la relación entre CO_2 y O_2 .

Estos microorganismos pueden crecer en una forma levaduriforme cuando están en una atmósfera de 100% de CO_2 , y si hay presencia de O_2 se desarrolla su fase hifal.

La composición bioquímica de la pared celular de las hifas y de las levaduras es diferente, habiéndose encontrado cantidades distintas de manosa, proteínas y lípidos.

La falta de levaduras en el tejido infectado, sugiere que estas pueden ser atacadas por las defensas del huésped, y que las hifas poseen el patrón necesario para la invasividad. (64)

Mucor ramosissimus.- En cultivo produce colonias de 1 a 2 milímetros de altura, de color cabela a gris oscuro, con esporangios de 10-70 micras de diámetro.

Sus esporas son ovoideas o globosas de 3.5-5.5 X 3.5-8 micras. Presenta columnella. (35,64)

Otras especies de Mucor son: M. japonicus, M. racemosus, M. spinosus.

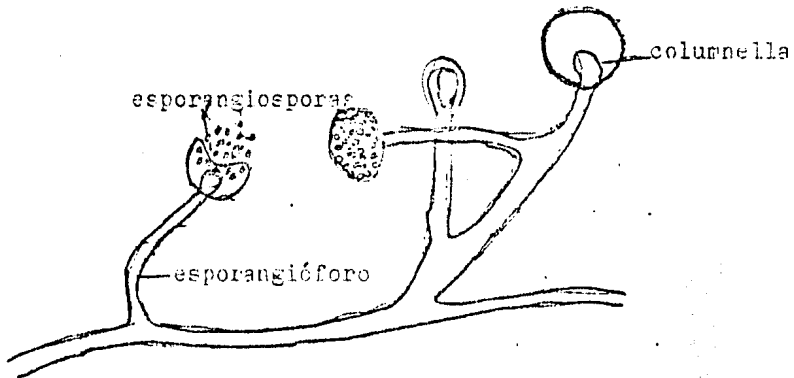


Fig. 3: esquema de la apariencia microscópica de Mucor sp.

GÉNERO	FORMAS MORFOLÓGICAS		
	RHIZOIDES	APÓFISIS	COLUMNELLA
Mucor	—	rara	forma no distintiva
Absidia	no directamente abajo del esporangióforo.	distintiva	forma de pera
Rhizopus	directamente abajo del esporangióforo.	presente	ovoide

Tabla 4: Diferencias morfológicas de los mucorales.

CARACTERÍSTICAS DE LA FAMILIA MORTIERELLACEAE

Presentan un esporangio que soporta a la columna --
nella. Las esporangiosporas son pequeñas aproximadamen-
te de 1-2 X 2-4 micras.

Sus colonias son grises o amarillas con un micelio
aéreo no muy prominente.

Las lesiones causadas por miembros de este género
son granulomatosas con una marcada eosinofilia.

Algunas especies pueden presentar algunos septos-
en el micelio. (35)

Mortierella wolfii .- Es causante del 80 % de abortos-
en el ganado.

CARACTERÍSTICAS DE LA FAMILIA CUNNINGHAMIACEAE

Cunninghamiella elezans .- Es una especie de esta fami-
lia cuyas colonias son grises claras con 1.5 cm. de al-
tura y 6 cm. de diámetro en tres días.

C. elezans produce vesículas y conidias, a diferencia
de Luzon, Rhizopus y Absidia que no lo hacen.

Los conidióforos son erectos, ramificados produ-
ciendo vesículas terminales, las cuales son globosas -
de 20-25 micras de diámetro.

Las conidias presentan forma de lágrima de 5-8 X 6-14 micras en tamaño. (35)

Cunninghamella bertholletiae .- Se ha encontrado también como causante de ficomycosis rinocerebral, presentando hifas de forma irregular no septadas. Los conidióforos son grandes y las vesículas globosas aproximadamente de 20 micras de diámetro. Las conidias son predominantemente ovales de 5-7 micras de diámetro. (16)

CARACTERÍSTICAS DE LA FAMILIA SYNCERPHALASTRACEAE

Miembros de esta familia se han encontrado, en pocos casos, causantes de ficomycosis. Las especies que se han podido identificar son: S. racemosum (59) y S. verruculosum.

Las colonias de estos microorganismos son primeramente de color blanquecino y después cambian a café grisáceo .

II.- ENTOMOPHTORALES

Del género Entomophtoral se conocen dos familias, la Entomophtoraceae y la Basidiobolaceae.⁽³⁾

El micelio de los Entomophtorales, no es muy desarrollado como en los Mucorales, en la familia Entomophtoraceae, el micelio tiende a formar tabiques fragmentándose en segmentos que se llaman cuerpos hifales, los que se multiplican por gemación y cada uno produce un conidióforo que lleva en su extremo una conidia.

El micelio de la familia Basidiobolaceae es septado y formado por células uninucleadas.

Se reproducen asexualmente por esporangiolos que funcionan como conidias. La reproducción sexual es por medio de zigospores en la mayoría de las especies.⁽³⁾

Las infecciones por Entomophtorales son más comunes en pacientes de 1-20 años y raras en adultos.

CARACTERISTICAS DE LA FAMILIA ENTOMOPHTORACEAE

Conidiobolus coronatus.- No se le ha observado a esta especie zigospores, al contrario de E. fucoso.

Las colonias son granulosa, de micelio aéreo corto. No hay formación de esporangio pero la hifa presenta conidias de 10-20 micras de diámetro.

Conidiobolus incongruus.- Presenta hifas no septadas ---

anchas, y en el tejido están rodeadas de grandes niveles de material eosinofílico.

Pueden producir zigosporas, las que son globosas o elípticas de 18-40 micras X 15-40 micras, presentando una o dos paredes gruesas. (35)

CARACTERÍSTICAS DE LA FAMILIA BASIDIOMOLACEAE

Basidiobolus hantosporus.- Producen colonias grises o amarillentas, planas y en forma radial. Las hifas son de 8-20 micras de diámetro, ocasionalmente septadas. La superficie de la caja de cultivo puede cubrirse con una capa negra formada por hifas aéreas cortas, esporangios, clamidosporas y zigosporas. Las esporas son redondas y lisas, presentan una pared gruesa de 30-50 micras de diámetro.

Pueden producir clamidosporas, las que constan de pared gruesa, de forma y medidas variables.

En tejido se observan hifas polimórficas de 8-22 micras, rodeadas de collares de material eosinofílico.

Basidiobolus ranarum.- Se ha encontrado en infecciones de ranas y se encuentra muy raramente en humanos.

Sus esporas son redondas pero rugosas. Es término --- sensible a diferencias de B. hantosporus.

O O M Y C E T E S

Saprolegnia ferax : Se conoce desde hace mucho tiempo--- como causante de micosis en pescados.

Hyphomyces destruens: Causante de micosis en mulas y caballos principalmente . Presenta un micelio septado y ancho de 3-10 micras de diámetro el que se extiende a través de la lesión. Este microorganismo no está bien descrito microscópicamente y se ha puesto dentro de los Phycomycetes por el hecho de poseer hifas anchas tanto en -- cultivo como en tejido.

2.6 .-DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la ficomicosis es de gran valor para poder dar una terapia adecuada, sin embargo no es fácil su establecimiento, sino al contrario, se han encontrado problemas para poder emitir un juicio precoz, ya que las primeras manifestaciones clínicas, son muy leves y se pueden confundir con algún otro padecimiento infeccioso.

EXAMEN DIRECTO

Este examen se puede realizar en casos de ficomicosis pulmonar, por la observación directa del esputo, o bien, si se trata de otro tipo clínico, por medio del estudio microscópico de la muestra tomada directamente de la lesión.

La observación se hace por medio de un examen en fresco con un portaobjetos, adicionando potasa al 10 o 20 %, en el que se observan hifas anchas y cenocíticas.

Sin embargo, se ha encontrado que en la mayoría de los casos, el examen directo de la lesión es negativo⁽⁶⁴⁾ y en el caso de esputo, en personas normales -- frecuentemente se han presentado Phycomycetes como sa--

prófitos en tracto respiratorio alto, por lo tanto, no se considera al examen directo de valor diagnóstico.^(30, 71)

RAYOS X

La mayoría de los autores, establecen que no hay signos radiográficos específicos para diagnosticar una ficomicosis, pero si hay algunas características que pueden ayudar a precisar este.⁽¹²⁾

En el caso de ficomicosis rinocerebral, las radiografías muestran: nublamiento y erosión de senos maxilares, etmoides y frontal, niveles nulos de líquidos, obstrucción del septum nasal y destrucción del hueso, y que no siempre es posible observar por medio de rayos X.^(1,2,6,22,64)

En ficomicosis pulmonar se encuentra un caso reportado en que las radiografía fueron normales⁽⁹⁾, pero en la mayoría de los pacientes se pueden observar infiltraciones homogéneas, consolidaciones, cavidades, efusión pleural y algunas veces nódulos o tumoraciones.^(9, 28,53)

También es posible advertir, áreas difusas con infiltraciones múltiples o una sombra uniforme provocada por un infarto masivo.⁽²⁴⁾

No se observa predilección por alguno de los lóbulos.^(9,21,64)

CULTIVOS.-

Se pueden realizar cultivos tanto de secreciones o de material de biopsia, siendo este último el de más importancia.

Los medios de cultivo más usados son: Agar dextrosa, Sabouraud dextrosa y Sabouraud Emmons y nunca el medio Nicosel (Sabouraud + antibióticos), porque se inhibe el crecimiento.

En cuanto a probables fuentes clínicas para encontrar especímenes, se tiene el esputo, que como ya se indicó, el hallazgo positivo o negativo no afirma o descarta la posibilidad de la infección fúngica. Lo mismo sucede con cultivos de secreción de la nariz, debido a la naturaleza saprófita de estos hongos. (50)

Los cultivos de sangre son raramente positivos por lo que no son de utilidad, al igual que los de líquido cefalorraquídeo. (12,64)

Los cultivos de biopsia son los de mayor interés, ya que esta es una de las formas más usadas para el diagnóstico, habiendo autores que afirman que sólo el cultivo puede ser un diagnóstico específico. (24,98)

Las características macroscópicas de los cultivos son: colonias de crecimiento rápido, por lo general de aspecto algodonoso, de color blanquecino, grisáceo o café.

Al microscopio se observan hifas raramente septadas, presencia de esporangióforos, pudiendo establecerse como se indicó anteriormente, diferencias morfológicas según la familia y especie de que se trate.

BIOPSIA.-

Al estudio de la biopsia se le considera como un diagnóstico definitivo para la mucormicosis. (9,48).

La biopsia se toma directamente de la región afectada. En el caso de lesiones intracraneales, se reporta que la toma de la muestra puede hacerse a través de una aspiración, utilizando agujas muy delgadas que se introducen a nivel craneal. Al principio, fué descartada esta idea ya que existía un alto porcentaje de muertes, debido a que se presentaban hemorragias y otras consecuencias por el incremento de la presión intracraneal.

Esto fué transformándose y ahora el índice de mortalidad ha disminuido bastante, utilizando esteroides para el control de la presión intracraneal y ayudándose de la tomografía computarizada. (13)

Los estudios patológico y micológico de la biopsia de pacientes con ficomicosis, ha mostrado lo siguiente: hifas anchas y cenocíticas invadiendo las paredes y la luz de los vasos sanguíneos, dando como resultado la formación de trombos. (2,16,34,35)

Las hifas presentes tienen la particularidad de-

poseer una gran afinidad por la tinción de hematoxilina-eosina y por la de Grocott, y contrario a esto, tienen baja afinidad por las tinciones especiales como la de PAS y la de Gridley. (35)

Se ha encontrado que con frecuencia las hifas están rodeadas de un material eosinófilico que da la reacción PAS - positiva y que está constituido por restos de eosinófilos, macrófagos y linfocitos. (30)

En flocricosis de tipo rinocerebral, se han visto células gigantes nucleadas de tejido perineural; las meninges y la base del cerebro presentan células inflamatorias (10,16) y también se ha observado trombosis de senos cavernosos. (1)

Emmons establece que en tejido, una mucormicosis puede diferenciarse de una aspergilosis por las hifas con muchos septos y su afinidad por las tinciones especiales, que se presenta en la última enfermedad. (35)

TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA Y TOMOGRAFIA FLUORIDIRECCIONAL

Se realizó un estudio acerca del uso de la tomografía en el diagnóstico de mucormicosis rinocerebral y se encontró que es de gran utilidad, ya que pone de manifiesto características que con los rayos X usuales no se pueden observar muchas veces. Los resultados de -

este estudio son:

La tomografía computarizada detectó y caracterizó la infección en los senos paranasales con un grado de agudeza comparable a la tomografía pluridireccional y superior al plano radiográfico.

Por medio de la tomografía computarizada se obtienen imágenes que muestran las siguientes característi-cas de la forma rinocerebral:

- a) Involucración de varios senos, primeramente el etmoides y el esfenoides, con una predilección unilateral.
- b) Ausencia de niveles de aire y de fluido.
- c) La destrucción del hueso, es vista mejor con la tomografía pluridireccional que con la computarizada.
- d) La tomografía computarizada, es superior a la pluri-direccional en demostrar la involucración orbital.
- e) Con la computarizada, se puede obserbar el músculo --recto des, lazaco literalmente y un poco más ancho, comparado con el músculo normal contralateral. Esto mismo sucede con el nervio óptico.
- f) La tomografía computarizada demuestra una clara involucración infecciosa de senos y región orbital, combinación típica de la mucormicosis rinocerebral. (22)

ANGIOGRAFIA Y VENOGRAFIA.-

Esta se realiza a base de la introducción de material de contraste en venas y arterias. Se puede observar que los senos cavernosos muestran comunicación con el seno opuesto.

La angiografía de carótida interna, muestra oclusión de la arteria oftálmica y estreches de la misma. Lo mismo se puede observar en la vena yugular y otras.

Este método sólo es auxiliar en el establecimiento del diagnóstico .

INMUNODIAGNOSTICO.-

El inmunodiagnóstico se puede realizar de dos formas diferentes, una por la búsqueda de los anticuerpos y la otra por la identificación del antígeno, utilizando desde las técnicas más sencillas como la inmunodifusión, precipitación en tubo, aglutinación en látex, hasta las más -- sensibles y cuantitativas, como lo son las pruebas insungo absorbentes ligadas a enzima o el radioinmunoensayo.

La demostración de los anticuerpos contra los hongos causantes de fomicosis, ha sido reportada utilizando la fijación de complemento encontrándose, en pacientes con mucormicosis rinocerebral, títulos iniciales de 1:128, los que disminuyeron hasta 1:18 después de una te-

rapia antimicótica. (69)

Otros autores han detectado anticuerpos en cuatro de seis personas que presentaban mucormicosis clínica. (54)

Según por otro lado, establece que los resultados antes encontrados, pueden ser dudosos porque esas pruebas dan falsos positivos, ya que existe un problema para poder establecer el inmunodiagnóstico. La limitación se presenta en la producción de suero específico. (64)

Han observado que lisados de un cultivo fúngico-- de estos hongos, poseen macromoléculas específicas de-- un solo tipo de ellos, pero también existen otras que-- pueden dar reacción cruzada, por estar presentes en o-- tras clases de hongos y en bacterias. Por lo cual, cuando se inmuniza a un ratón con un lisado de un solo tipo de hongo, se obtiene un suero heterogéneo que no solo da reacción con el hongo inmunizado.

Estos autores presuponen que mientras no se pueda procesar un suero monoespecífico, será un tanto improbable la creación de un método inmunoespecífico rápido para el diagnóstico de la ficomicosis. (64)

A pesar de los problemas que se presentan, se tiene confianza en poder encontrar el medio propicio para diagnosticar inmunológicamente esta enfermedad, ya que se han podido obtener ensayos en enfermedades causa --

das por otros hongos oportunistas como Candida y Aspergillus y para patógenos. Además de que se cree que se pueden obtener y purificar las moléculas específicas -- del hongo.

Se piensa también que tal vez los anticuerpos monoclonales, producidos "in vitro" pueden ser de gran ayuda en el avance del inmunodiagnóstico de ficomicosis.⁽⁶⁴⁾

2.7.- TRATAMIENTO

Existen algunos medicamentos que se han empleado para el tratamiento de las ficomicosis. La más utilizada es la Anfotericina B, que a la vez es la que mejores resultados ha dado; sin embargo, presenta la desventaja de causar efectos tóxicos al riñón, hígado, alterar la presión arterial y coagulación.

Además de la administración de un antimicótico, varios autores recomiendan el control del estado ácido-tico, si es que existe, suspender el tratamiento con corticoesteroides y cuando sea posible, la debridación del tejido necrosado de las lesiones.

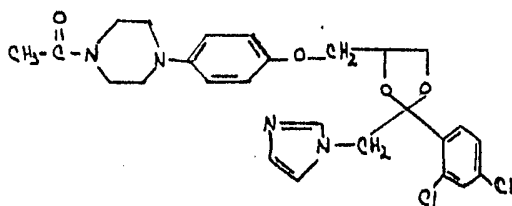
A continuación se describen algunas características de los procesos y drogas terapéuticas que se han utilizado en pacientes con ficomicosis.

KETOCONAZOL.*

Se ha visto que es efectivo "in vitro" contra algunos Phycomycetes⁽¹²⁾, sin embargo no es muy utilizado "in vivo".

ESTRUCTURA QUÍMICA: El ketoconazol es un derivado de los imidazoles y químicamente difiere de sus antecesores por la presencia de un anillo dioxolano.

Su fórmula química condensada es: $C_{26}H_{28}Cl_2N_4O_4$, --
 su nombre químico: cis-1-acetil-4-(4,2(2,4-diclorofenil)-
 -2-(1-H-imidazol-1-ylmetil)-1,3-dioxolane-4-yl)(metoxi --
 fenil)piperazina. Posee un peso molecular de 531,44g/gmol..



MECANISMO DE ACCION: Estudios realizados han muestra-
 do que el ketoconazol actúa a nivel de membrana celular -
 afectando la permeabilidad de esta a través de su interfe-
 rencia en la biosíntesis de lípidos especialmente en los
 esteroides los cuales intervienen en la estructura y fun-
 ción de la célula.

El ketoconazol inhibe la incorporación de acetato -
 al lanosterol, lo que coincide con una acumulación de es-
 te, que es el precursor del ergosterol, siendo el último
 un compuesto de la membrana fúngica.

Estudios con cepas de Candida albicans tratadas con
 ketoconazol, han mostrado que a bajas dosis de este fárma-
 co, se aumenta el peróxido de hidrógeno debido a un aumen-
 to de la enzima oxidasa NADH dependiente, en las mitocon-

drias y en las vacuolas; a su vez también se incrementa la actividad de la catalasa, como defensa de la célula - para mantener bajos niveles de H_2O_2 . Se aumenta la dosis de ketoconazol, la producción de peróxido de hidrógeno continúa y la actividad de las peroxidases y catalasa se inhiben, lo que trae como consecuencia, que la célula se intoxique por la acumulación de peróxido de hidrógeno.

SUSCEPTIBILIDAD : Se ha reportado que "in vitro", el ketoconazol tiene un amplio espectro antifúngico. Actúa -- contra dermatofitos, levaduras, hongos (Eumycetes, Phycomycetes y otros), así como contra bacterias Gram positivas y protozoarios como Leishmania.

"In vivo" ha resultado efectivo contra candidosis, dermatofitosis, pitiriasis versicolor, criptococosis y paracoccidioidomicosis principalmente.

Se puede usar como profiláctico en pacientes que reciben terapias inmunosupresivas y que están predispuestas a enfermedades por hongos oportunistas.

Estudios realizados han revelado que el ketoconazol puede presentar acción sinérgica con leucocitos y macrófagos; los cuales si son añadidos a cultivos de C. albicans se observa supresión del crecimiento micelial - pudiéndose establecer este de nuevo en un tiempo dado; e si se incorpora el ketoconazol, el desarrollo micelial -

no aparece, erradicando al hongo completamente.

En cuanto a Phycomycetes, la siguiente tabla puede mostrar la susceptibilidad, "in nitro", hacia el ketoconazol en un estudio reportado. (83)

MICROORGANISMO	CONCENTRACION DE KETOCONAZOL(mg/ml)	
	50% de reducción en crecimiento	MIC
<u>Basidiobolus haptosporus</u>	0.25	0.75
<u>Absidia glaucana</u>	25.0	50.0
<u>Mucor pusillus</u>	5.0	12.5
<u>Rhizopus stolonifer</u>	40.0	70.0

MIC: Concentración mínima inhibitoria.

RESISTENCIA : "In vitro", no ha sido observada resistencia en hongos. En bacterias se ha visto que las Gram negativas son resistentes casi completamente al ketoconazol.

ABSORCION Y EXCRECION: El ketoconazol se absorbe a nivel gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas después de una dosis oral de 200 mg., son de 3-4 microgramos/ml.

Después de la absorción, el ketoconazol es metabolizado en el hígado.

En ratas tratadas con este fármaco marcado radioactivamente, se han registrado los niveles más altos de radioactividad en hígado, tejido conectivo, subcutáneo y en glándulas sebáceas.

En estudios con personas, se ha encontrado ketoconazol en orina, saliva y cerumen.

Con respecto a la excreción, cerca del 2-4% de la dosis, se lleva a cabo por orina.

DOSIS: La dosis recomendada en adultos es de 200 mg diarios, si no se obtiene una respuesta adecuada, se incrementa a 400 O 600 mg/día. La duración del tratamiento es de acuerdo a dicha respuesta.

En niños menores de 20Kg, la dosis es de 50 mg/día y mayores de este peso hasta 40 Kg. es de 100 mg/ día.

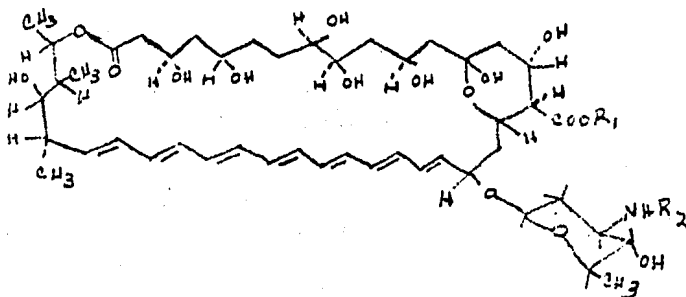
EFFECTOS SECUNDARIOS: Se han reportado reacciones gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal y diarrea en 1-3% de los casos.

ANFOTERICINA B

La mayoría de autores reportan a esta droga como base para el tratamiento de las fomicosis.

ESTRUCTURA QUIMICA: Es un derivado del Streptomyces nodosus. Consiste en una estructura heptánica perteneciente a un largo grupo conocido genéricamente como polienos.

Presenta porciones lipofílicas e hidrofílicas, -- siendo insoluble en agua.



MECANISMO DE ACCION: La anfotericina B se une al ergosterol que se encuentra en la membrana celular de los hongos, algas, protozoarios y otras células. Debido a esto se aumenta la permeabilidad de la membrana, permitiendo la salida de componentes esenciales como glucosa y potasio.

SUSCEPTIBILIDAD: Las especies fúngicas susceptibles a la anfotericina B son: Blastomyces dermatitidis, Histoplasmosis capsulatum, Cryptococcus neoformans, Candida sp. -

Sporothrix schenckii, Coccidioides immitis. En Phycomycetes se presenta gran variabilidad, hay especies que -- son completamente sensibles o altamente resistentes. (35)

La combinación de anfotericina B con ketoconazol favorece la susceptibilidad de las especies.

RESISTENCIA: Son muy pocas las especies resistentes a -- la anfotericina B, entre ellas se conoce que Aspergillus sp. muestra frecuentemente resistencia a este fármaco, -- Se reporta el caso de un paciente con Candida tropicalis resistente a la anfotericina B en una dosis de 500mg/m². (35)

ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN: La anfotericina B se absorbe muy -- pobremente a nivel gastrointestinal, por lo que se prefiere administrarla por vía intravenosa, combinándola con desoxicolato y un buffer, acompañada de una solución --- glucosada al 5%, pudiéndose también inyectar a nivel intraarticular.

Después de su administración puede ser encontrada -- unida a las proteínas plasmáticas. Se observan pequeños -- niveles en líquido cerebrospinal, en secreciones bronquiales y en saliva.

La excreción se realiza por orina lentamente debido -- a su unión con las lipoproteínas del plasma, siendo su --

liberación gradualmente.

DOSIS: Una dosificación reportada, es una dosis óptima-- para mantener en el suero niveles MIC en diez días o dar 1mg/Kg./día, pero que no exceda de 50 mg.

Puede administrarse una dosis de 5-50 mg tres veces por semana.

Otra alternativa es mantener niveles superiores a la MIC(dos o tres veces), en un período de 10 semanas.

Estas dosis deben administrarse de acuerdo a las-- reacciones que presente el paciente en cuanto a niveles de creatinina y nitrógeno uréico en suero, ya que son in dicios de función renal; además determinar valores de transamonasas para estar seguros de que el paciente pre senta una buena función hepática, hacer pruebas de coagu lación y determinación de presión arterial.

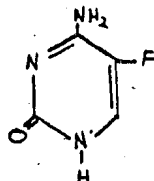
EFECCIOS SECUNDAARIOS: Puede presentarse schok anafiláctico, vértigos, náuseas, escalosfríos, dolor de cabeza, depresiones, fiebre, flebitis, falla renal, trombocitopenia. (1,13,35)

Estas reacciones pueden preeverse por la asminis--- tración de antihistamínicos, antipiréticos y heparina o inyectando hidrocortisona al principio de la infusión de la solución con anfotericina B. (14,35)

La falla renal que es la que más se encuentra reportada como efecto secundario, es el resultado de la vasoconstricción y el daño tubular con nefrocalcinosis. (35)

5- FLUOROCITOCINA (5FC)

ESTRUCTURA QUIMICA: La 5-FC es una pirimidina fluorada que fácilmente es soluble en alcohol.



MECANISMO DE ACCION: La 5-FC es incorporada a las células interfiriendo con el metabolismo de la pirimidina. Es introducida a la célula por medio de una permeasa, dentro es desaminada formando el 5-fluorouracilo que es utilizado por los hongos reprimiéndose así la síntesis de la pirimidina.

SUSCEPTIBILIDAD: Son pocos los géneros y especies susceptibles a la 5-FC, dentro de estos está: C. neoformans, Torulensis sp. y Cándida sp., en este último género se ha visto que aproximadamente un 50% son resistentes. (35)

En cuanto a su actividad contra la familia Mucoraceae, algunos autores reportan que es nula (76); otros sugieren que una combinación de 5-FC y anfotericina B es de gran ayuda, ya que podría reducir la dosis de esta última y así bajaría la toxicidad de la misma hacia el riñón. (71)

RESISTENCIA: Se sabe que la mayoría de los hongos son resistentes a la 5-FC.

Aspergillus es resistente pero ocasionalmente se han encontrado cepas sensibles in vitro.

Contra dermatofitos no se ha encontrado actividad.

ABSORCIÓN Y EXCRECIÓN: Después de la administración oral la 5-FC es absorbida en el tracto gastrointestinal.

Se ha podido detectar en el suero después de 30 minutos de haberla ingerido, encontrándose valores máximos después de 4 o 6 horas. También se ha reportado en líquido cerebroespinal.

La droga no es reabsorbida por el organismo, hallándose sin alteración alguna en un 90% de la dosis administrada en orina durante 24 horas.

DOSES: La dosis recomendada es de 150 mg/Kg/día. Se administra esta cantidad en cuatro dosis con intervalos de 6 horas.

Debido a que es excretada por riñón y que los niveles de este fármaco se incrementan en el suero, dando como resultado un entorpecimiento de la función renal, se recomienda ajustar los intervalos de dosificación de acuerdo a los valores de creatinina que se reporten. (35)

EFFECTOS SECUNDARIOS: Los efectos que ocasionalmente se han encontrado son: diarreas, inflamación abdominal, elevación de las enzimas transaminasa glutámico oxalacética y de la fosfatasa alcalina.

La complicación más grave que se ha reportado fué perforación intestinal en dos pacientes. (35)

Se ha visto también leucopenia y trombocitopenia, pero no se ha podido establecer si es debido a la acción de la 5-FC o a los desórdenes hematológicos, producidos por la enfermedad o por la administración de corticosteroides.

TERAPIA CON OXIGENACION HIPERBARICA

Esta terapia se ha utilizado en pacientes con mucormicosis fulminante, acompañada de la administración de anfotericina B.

Las bases teóricas que se tienen para establecer su uso, son las siguientes:

- 1.- Se incrementa la perfusión de oxígeno en los tejidos cercanos a las arterias ocluidas, aumentándose así la sobrevivencia de los mismos y decreciendo la acidosis.
- 2.- Incrementándose la saturación de oxígeno del plasma, puede reducirse la acidosis por la regeneración del tejido que se encontraba hipóxico, debido a la disociación de la oxihemoglobina subsecuente a la acidosis.
- 3.- Como resultado del decremento de la acidosis, se obtienen bajas en el crecimiento del microorganismo.
- 4.- El oxígeno en concentraciones altas es fungistático.
- 5.- Puede haber sinergismo entre esta terapia y otros agentes antimicrobianos. (82)

Esta terapia consiste en someter al paciente a una atmósfera de 100% de oxígeno, a 2 atmósferas de presión-cada 12 horas durante dos días, después de los cuales solo se dá un tratamiento por día, hasta llegar a un total de veintidos tratamientos. (82)

YODURO DE POTASIO (KI)

Se ha utilizado también el yoduro de potasio aunado a una serie de debridamientos de tejido necrosado. (6)

El mecanismo de acción del yoduro de potasio es --- a dos niveles: uno de ellos disolviendo granulomas, y el otro estimulando la mieloperoxidasa la cual libera peróxido de hidrógeno que es fungicida.

OTROS

En casos de ficomicosis pulmonar especialmente, se han utilizado procedimientos quirúrgicos consistiendo en lobectomías y bilobectomías. (106)

Se han reportado extirpaciones del etmoides lateral y una esfenoidectomía, en el caso de pacientes con micomicosis de tipo rinocerebral. (1)

2.8 .- PROFILAXIS

Debido a que los agentes de la fícomicosis se pueden encontrar en todas partes, se tienen pocos recursos para aplicar un método de profilaxis.

Un aspecto a considerar para su prevención es el adecuado control de los pacientes con diabetes mellitus, además de tener en mente que el uso indiscriminado tanto de corticoesteroides como de antibióticos, puede traer consigo la aguda necesaria para el establecimiento de una infección por oportunistas.

En algunos hospitales se han instalado sistemas de filtración de aire, y se ha observado un decremento de aspergilosis y mucormicosis. (86)

Se recomienda también, esterilizar las vendas elásticas adhesivas y todo el material que se utilice, para evitar una contaminación con estos microorganismos. (64)

CONCLUSIONES

De acuerdo con la investigación bibliográfica obtenida concluimos:

- Las ficomicosis son padecimientos asociados a enfermedades o estados que abaten la inmunidad celular, y son causados por agentes de tipo oportunista.

- Las ficomicosis se presentan preferentemente asociadas con diabetes mellitus acidótica; en menor grado con leucemias, linfomas y en pacientes con corticoesteroides sistémicos .

- La variedad clínica más frecuente es la de tipo rino-cerebral; seguida de la pulmonar, cutánea y subcutánea y raramente la diseminada.

- Los agentes etiológicos reportados con más frecuencia son los de la familia Mucoraceae (Mucor, Rhizopus y Absidia).

- Las ficomicosis se reportan en todas las edades y ambos sexos, pero se observa más en adultos.

- El valor diagnóstico de exámenes en fresco y cultivos

es escaso, por la gran cantidad de falsos positivos y negativos; estos presentan una mayor validez si se realizan repetitivamente y asociados con otros datos clínicos y de laboratorio!

- La prueba con mayor valor diagnóstico es la biopsia-- del tejido afectado, preferentemente con tinciones de hematoxilina-eosina y Grocott, y con resultados pobres utilizando la tinción de PAS.

- Los reportes bibliográficos indican que la anfotericina B es el tratamiento de elección. En la actualidad derivados del imidazol, como el ketoconazol, tienen acción sobre los Phycomycetes.

- Los pacientes que presentan factores de oportunismo,-- como diabetes mellitus acidótica, linfomas, leucecias,-- etc., deberán mantenerse en áreas estériles para evitar la infección con Phycomycetes .

BIBLIOGRAFIA

1. ABRAMSON, E. and WILSON, D. : Rhinocerebral phycomyco -
sis in association wiht ketoacidosis. Ann.Inter.Med. 66-
(4):737-742. 1967.
2. ADDLESTONE, R. and BAYLIN, G. : Rhinocerebral mucormyco
sis. Neurology 115:113-117. 1975.
3. ALEXOPOULUS, J. : Introductory Micology. 3a.Ed. Edit.
Wiley. New York 1979. pp.190-209.
4. ARTIS, W. and FOUNTAIN, J. : A mechanism of susceptibility
to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin --
and iron availability. Diabetes 31(12): 1109-114. 1982.
5. BAKER, R. : Cutaneous mucormycosis. Lab. Invest. 42(1):
99. 1980.
6. BAHADUR, S. and CHOSH, P. : Rhinocerebral phycomycosis.
J. Latyngol. Otol. 97: 267-270. 1983.
7. BAKER, R. : Subcutaneous and cutaneous mucormycosis --
and subcutaneous phycomycosis. Lab. Invest. 11(11 pte.2)
:1091-1101. 1962.
8. BATHIA, V. and GAILMAN, M. : Mucormycosis in a diabetic .-
Postgrad. Med. J. 58:781-782. 1982.
9. BANTAM, R. and WATNICK, M. : Roentgenographic finfings
in pulmonary mucormycosis. Am. J. Roentgenol. Radium.Ther.
Nucl. Med. 117:810-815. 1973.

10. BASHAR, S. and NICHOLS, R. : Rhinocerebral mucormycosis. Arch. Otol. 105:212-214, 1979.
11. BAUER, H. : The effects of cortisone and chemical inflammation on experimental mucormycosis. Yala. J. Biol. Med. 29:389-395, 1957.
12. BHADURI, S. and KURKLE, E. : Mucormycosis in the immunocompromised host. Infection. 11(3):170-172. 1983.
13. EIGNER, S. and BURGER, P. : Diagnosis of cerebral mucormycosis by needle aspiration biopsy. Acta. Otol. 25 (5):699-704. 1984.
14. BADILIAN, A. and SADOWSKY, D. : Mucormycosis. Oral Surg. 52(4): 375-378. 1981.
15. SAUCE, N. : Pulmonary mucormycosis. N. Engl. J. Med. - 286:606. 1972.
16. BRENNAN, R. and CHAIN, B. : Cunninghamella: A new recognized cause of rhinocerebral mucormycosis. Am. J. Clin. Pathol. 80(1): 98-102. 1983.
17. BRUCE, W. : Cerebral mucormycosis. Arch. Neurol. 36: 725-726. 1979.
18. BRUCK, H. and NASH, G. : Opportunistic fungal infection of the burn wounds with Phycomycetes and Aspergillus. Arch. Surg. 102: 476-482. 1971.
19. CALLARD, G. and WRIGHT, C. : False aneurysm due to Mucor following repair of coarctation with a dacron prosthesis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61:181-185. 1971.

20. CARAVEO, J. and TROWBRIDGE, A. : Bone Marrow necrosis - associates with a Mucor infection . Am. J. Med. 62:404-408. 1977.
21. CASTELLI, J. and FALLIN, J. : Lethal rhinocerebral -- phycomycosis in a healthy adult. Otolaryngol. 86(5): 696-703. 1978.
22. CEMILENO, R. and BANSTON, J. : CT scanning in rhinocerebral mucormycosis an aspergillosis. Neuroradiology. 140:383-389. 1981.
23. COHEN, M. and BROCK, CH. : Pulmonary phycomycetoma in a patient with diabetes mellitus. Am. Rev. Respir. Dis. 116:519-523. 1977.
24. CONNAT, N y TELLERSON, D. : Micología. 3a.Ed. Edit. In teramericana. pp. 312-321.
25. CONNOR, B. and ANDERSON, R. : Mucor mediastinitis. CHEST 75(4):524-526. 1979.
26. DEJA, T. : Rhinocerebral mucormycosis with emphasis on clinical diagnosis: altered host defensive mechanisms and management. Postgrad. Med. J. 55:622-624. 1979.
27. DENNIS, J. and RHODES, K. : Nosocomial Rhizopus infection (zigomycosis) in children. J. Pediatr. 96(5): 824-828. 1980.
28. DeSOUZA, R. and MacKINNON, S. : treatment of localized-pulmonary phycomycosis. Souht. Med. J. 72(5):609-612, -1979.

29. DONALD, M. : Acute orbital mucormycosis. *Arch. Ophthalmol.* 65:214-219. 1961.
30. DONOHUE, J. and SCOTT, R. : Phycomycosis: A cause of bronchial obstruction. *South. Med. J.* 73(6): 734-736. 1980.
31. DRUTZ, D. and SPICKARD, A. : Treatment of disseminated mycotic infections. *Am. J. Med.* 45:405-417. 1968.
32. ECHOLS, R. and SELINGER, D. : Rhizopus osteomyelitis. *Am. J. Med.* 66:141-144. 1979.
33. EDEN, O. and SAKIOS, J. : Effective treatment for rhinopulmonary mucormycosis in a boy with leukemia. *Arch. Dis. Child.* 54(7):557-559. 1979.
34. EL/ANI, A. and CHAR, V. : Disseminated mucormycosis in a case of metastatic carcinoma. *Am J. Clin. Pathol.* 77(1): 110-114. 1982.
35. EMMONS, CH. et.al. : Medical mycology. 3a. Ed. Edit. Lea Fehinger. Philadelphia 1977, pp.74-87, 254-284.
36. ENG, R. and CORRADO, M. : Susceptibility of Zygomyces to human serum. *Sabouraudia.* 19:111-115. 1981.
37. ENGLAND, A. and WEINSTEIN, M. : Two cases of rhinocerebral zygomyces (mucormycosis) with common epidemiologic and environmental features. *Am. Rev. Respir. Dis.* 124(4): 497-498. 1981.
38. FINN, D. and FALKER, J. : Chronic mucormycosis. *Laryngoscope* 92:761-763. 1982.

39. FISHER, J. and TUAZON, C.: Mucormycosis in transplant-patients. Am. Surg. 46(5):315-322. 1980.
40. GALE, A.: Solitary pulmonary nodule due to phycomycosis (mucormycosis). CHEST. 62(6):752-755. 1972.
41. GARTENBERG, G. and BUTTONE, E.: Hospital-acquired mucormycosis (Rhizopus rhizopusiformis) of skin and subcutaneous tissue. N.J.Me. 293(20): 1115-1118. 1978.
42. GRIMBERG, M. and COHEN, S.: Rhinomaxillary mucormycosis in a kidney transplant patient. Oral Surg. 50(1):33-38. 1980.
43. GLUSKIN, M. and SOLOMON, M.: Mucormycotic slegth of nasal floor and palate in the anephric patient. JADA. 98:224 - 227. 1979
44. GUSEIN, R. and CANALIS, R.: Mucormycosis of the temporal bone. Ann. Otol. 91:27-31. 1982.
45. HAMMER, G. and BUTTONE, E.: Mucormycosis in a transplant recipient. Am. J. Clin. Pathol. 64:389-392. 1975.
46. HAMILL, R. and O'NEIL, L.: Successful therapy for rhinocerebral mucormycosis with associated bilateral brain -- abscesses. Arch. Intern.med. 143(5):581-583. 1983.
47. HAMMOND, D. and WICKELMAN, K.: Cutaneous phycomycosis Arch. Dermatol. 115(8):990-992. 1979.
48. HEINEMANN, S.: Phycomycosis as postoperative complication of urologic surgery. Urology. 17(1):65-67. 1981.

49. HALENGLASS, G. and ELLIOT, A. : An unusual presentation of opportunistic mucormycosis. *Brit. Med. J.* 282:108-109. 1981.
50. HARRIQUETZ, M. and LEVY, R. : Mucormycosis in a renal - transplant recipient with successful outcome . *JAMA.* 242 (13):1397-1399. 1979.
51. HYPERTERIC OXYGEN BALIS RHIZOPUS INFECTION. *JAMA.* 242 (4): 314. 1979.
52. JAMES, S. : Rhinocerebral mucormycosis. *Am. J. Nurs.* - 81(6): 1162-1163. 1981
53. JOHNSON, G. and BALDWIN, J. : Pulmonary mucormycosis and juvenile diabetes. *Am. J. Dis. Child.* 135:567-568. 1981.
54. JONE, P. and GILMAN, R. : Focal intracranial mucormycosis presenting as chronic meningitis. *JAMA.* 246(18):2063-2064. 1981.
55. KAMATAM, A. and THARBLAR, S. : Cutaneous infection by *Syncephalastrum*. *Sabouraudia.* 19:19-20. 1980.
56. KAFLAN, A. and HUERTA, A. : Rhinocerebral mucormycosis. *West. J. Med.* 135(4):326-329. 1981.
57. KHICHA, G. and BERRAOYA, R. : Mucormycosis in a mitral-prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63:903-905. 1973.
58. KILPATRICK, CH. and SPEER, A. : Rhinocerebral mucormycosis. *Med. J. Aus.* 1(7): 308-310. 1983.
59. KIRPATRICK, M. and POLLOCK, H. : An intracavitary fungus ball composed of *Syncephalastrum* . *Am. Rev. Respir. Dis.* - 120:943-947. 1979.

60. KITZ, D. and AMBREE, W. : *Radiomyces* a genus in the Mucorales pathogenic for mice. *Sabouraudia*. 18:115-121. 1980
61. KITZ, D. and AMBREE, W. : The comparative virulence - of thermotolerant Mucorales species in mice. *Mycopathologia* 82:17-21. 1983
62. KWON-CHUNG, J. : An intracavitary fungus ball composed of *Syncephalastrum*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121(2):422 - 423. 1980.
63. LAZO, A. and WILNER, H. : Craniofacial mucormycosis computed tomographic and angiographic findings in two cases *Radiology*. 139(3):623-626. 1981.
64. LEHER, R. and SEGAL, G. et. al. : Mucormycosis. *Ann. Intern. Med.* 93(1 pte. 1):93-107. 1980.
65. LEONG, A. : Granulomatous mediastinitis due to *Rhizopus* species. *Am. J. Clin. Pathol.* 70(1):103-107. 1978.
66. LEWIS, D. and THOMPSON, D. : Mucormycotic sphenoid sinusitis. *Ear. Nose. Throat. J.* 60:398-403. 1981
67. LIESHITZ, H. and FAGANI, J. : Aspergillosis and mucormycosis: Two types of opportunistic fungal pneumonia. *Radiology*. 140:301-306. 1981.
68. LISBOA, A. and AYALA, M. : A new form of abdominal zygomycosis different from mucormycosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 28(3):564-569. 1979.

69. MACKENZIE, D. : Rhinocerebral mucormycosis. *Med. J. - Aus.* 1(7):300-301. 1983.
70. MAHAJANV, M. and AMAR, D. : Experimental orbital phycomycosis in rabbits. *Mykosen* 24(1):47-52. 1981.
71. MANGLIA, A. and MERTZ, D. : Cephalic phycomycosis: A report of eight cases. *Laryngoscope.* 92: 755-760. 1982.
72. MASUCCI, E. and FABARA, J. : Cerebral mucormycosis (phycomycosis) in a heroin addict. *Arch. Neurol.* 39:304-306. 1982.
73. McMULLY, J. : Rhinocerebral mucormycosis: Predisposing factors. *Laryngoscope.* 92:1140-1143. 1982.
74. NEAD, C. and LUFTON, G. : Cutaneous Rhizopus infection. *JAMA.* 242(3): 372-374. 1979
75. MEDOFF, G. and KOBAYASHI, G. : Pulmonary mucormycosis. *N. Engl. J. Med.* 286(2):86-87. 1972.
76. MEYERS, B. and WORMSER, G. : Rhinocerebral mucormycosis *Arch. Intern. Med.* 139:557-560. 1979.
77. MOORE, G. : *Mycology for the Clinical Laboratory* -- Edit. Reston Publishing Company. USA 1979. pp.99-106.
78. PATTERSON, P. and DAHL, M. : Mucormycosis an cutaneous-histoplasmosis in a renal transplant recipient. *Arch. - Dermatol.* 113:275-277. 1982.
79. PIERCE, P. and STEVEN, S. : Zygomycetes brain abscesses in narcotic addicts with serological diagnosis. -- *JAMA.* 248:2881-2882. 1982.

80. FILLSBURY, H. and FISCHER, N.: Rhinocerebral mucormycosis
Arch. Otol. 103:600-604. 1977.
81. POLLOCK, R. and PAATTI, R. : Nasal mucormycosis. South.
Med. J. 68(10): 1279-1281. 1975.
82. PRICE, J. and STEVENS, D. : Hyperbaric oxygen in the -
treatment of rhinocerebral mucormycosis. Laryngoscope 90
:737-747. 1980.
83. RAJA, B. : In vitro susceptibility of Basidiobolus hap-
tosporus and other Zygomycetes a ketoconazol. Mykosen 25
(8):439-441. 1982.
84. RANGEL, C. y ALZAMAN, V. : Mucormycosis en el recién na-
cido. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 39(12):820-825. 1982.
85. RAVISSÉ, B. and FAUCHAMTIN, H. : Mucromycose cérébrale-
du chat due a Mucor pusillus. Sabouraudia. 16:291-298.--
1978.
86. ROSEN, P.: Decreased frequency of Aspergillosis an mu-
cormycosis. N. Engl. J. Med. 295(23):1319-1320. 1976.
87. RIVIER, A. : Fungal maxillary sinusitis induced by --
Rhizopus sp. Mykosen 23(5):230-234. 1980.
88. ROSENBERG, S. and LEPLEY, J. : Mucormycosis in leukemia
Oral. Surg. 54(1):26-32. 1982.
89. SANDLER, R. and TALLEMAN, C. : Succesfully treated rhi-
nocerebral phycomycosis in well controlled diabetes. N.-
Engl. J. Med. 18:1180-1181. 1971.

90. SCHELD, M. and ROYSTON, D.: Simultaneous disseminated-aspergillosis y zygomyces in a leukemic patient. South. Me. J. 272(10):1325-1338. 1979.
91. SCULLY, R. and MARK, E.: Case records of Massachusetts General Hospital. N. Eng. J. Med. 307(13):806 - 813. 1982.
92. SHALDON, D. and WAINE, C.: Cutaneous mucormycosis. -- JAMA. 241(10):1032-1034. 1979.
93. STEVENS, K. and NEWELL, R.: Mucormycosis in a patient-receiving azathioprine. Arch. Otol. 92:250-251. 1972.
94. SZEPES, E. and GROF, P.: Subcutaneous mucormycosis. Mykosen 25(9):503-507. 1982.
95. SWEENEY, P. and RAHN, J.: Mucormycosis presenting as-positional nystagmus and hydrocephalus. J. Neurosurg. 52:270-272. 1980.
96. THORFORD, N. and DEE, T.: Mucormycosis of a saphenous-vein autograft. Arch. Surg. 101:518-519. 1970.
97. VALICENTI, J. and COHEN, J.: Successful medical management of pulmonary phycomycosis. South. Med. J. 73(3):284-286. 1980.
98. VELASCO, O. y TAY, J.: Nociones de micología. 1a. Ed.- Francisco Méndez Cervantes Editor. México 1978. pp.231-237.
99. VIAMANI, R. and COMMON, D.: Cardiac mucormycosis. Am. J. Clin. Pathol. 78(1):42-47. 1982.

100. WALDORF, F. and HALDE, C. : Murine model of pulmonary mucormycosis in cortisone-treated mice. *Sabouraudia*-20:217-224. 1982.
101. WALTON, T. and WHITTLESBY, L. : Invasive primary cutaneous phycorycosis in diabetic leg ulcers. *Arch. Surg.*-115:770-771. 1980.
102. WEBSTER, R. and ABBOT, R. : Persistent infection of a posttraumatic phycorycotic infection. *Arch. Ophtalmol.* -98:383-384. 1980.
103. WEITZMAN, I. : Cutaneous Rhizopus infection: R. rhizodiformis vs R. oryzae. *JAMA*, 243(24):2485. 1980.
104. WHITEWAY, D. and VIRATA, R. : Mucormycosis. *Arch. Intern. Med.* 139(8):944. 1979.
105. WOSTER, A. and BARTLETT, M. : Pulmonary zygomycosis. *South. Med. J.* 74(3):365-367. 1981.
106. WRIGHT, R. and SAADNA, A. Pulmonary mucormycosis (phycomycosis) successfully treated by resection. *Ann. Thorac. Surg.* 29(2):166-169. 1980.
107. ZAFATER, R.: *Introducción a la Micología Médica*. 2a. Ed. Edit. El Atenero. 1970. pp.132-141.
108. LITTER, M.: *Farmacología experimental y clínica*. 5a. ed. Edit. el Ateneo. 1979. pp. 1158-1181.
109. MATSUSHIMA, T. and SOEJIMA, R. : Solitary pulmonary nodule caused by phycormycosis in a patient without obvious predisposing factors. *Thorax*. 35:877-878. 1980.
110. AJELLO and SCHELL: A proposed Nomenclature. *Intern. J. Dermatology*. 24: 9-15. 1985.